

ARTÍCULO DEL MES

COMITÉ DE PROCURACIÓN Y TRASPLANTE – SATI



1-Título del comentario en formato de pregunta de investigación:

¿La ventilación pulmonar abierta protectora aumenta el número de pulmones para trasplante en comparación con la ventilación mecánica convencional en donantes de órganos en muerte encefálica?

2-Revisores:

Rocchetti, Nicolás¹; Alvarez, Héctor²; Canelon Millan, Roger Luis³; Centeno, Pablo⁴; Duarte, Ender Alberto⁵; Marino, María Rosa⁶; Montiel, Ernesto⁷; Papaterra Fernández, Florencia Guadalupe⁸; Perdomo de Franquiz, María Laura⁹; Ramírez Colombres, María¹⁰; Rodríguez, Daniel Alejandro¹¹; Romero Yajure, Yamileth¹²

3-Institución:

¹Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

²Hospital Escuela José de San Martín, CUCAICOR, Corrientes, Argentina.

³Hospital del Bicentenario de Esteban Echeverría, Monte Grande, Buenos Aires, Argentina.

⁴Hospital del Bicentenario de Esteban Echeverría, Monte Grande, INCUCAI, Buenos Aires, Argentina.

⁵Hospital del Bicentenario de Esteban Echeverría, Monte Grande, Buenos Aires, Argentina.

⁶HIGA San José, Pergamino, Buenos Aires, Argentina.

⁷Hospital Cuenca Alta Cañuelas, Buenos Aires, Argentina.

⁸Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

⁹Hospital del Bicentenario de Esteban Echeverría, Monte Grande, Buenos Aires, Argentina.

¹⁰Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

¹¹Hospital del Bicentenario de Esteban Echeverría, Monte Grande, Hospital Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina.

¹²Hospital del Bicentenario de Esteban Echeverría, Monte Grande, Buenos Aires, Argentina.

4-Dirección para correspondencia:

procuracionytrasplantesati@gmail.com

5-Referencia completa del artículo seleccionado:

Ware LB, Koyama T, Shaver CM, Swain S, Nguyen J, Salehi A, Dhillon G, Wickersham N, Maheshwari J, Singer JP, Weigt SS, Kukreja J, Matthay MA. A randomized trial of open lung protective ventilation compared to conventional mechanical ventilation in deceased organ donors. J Heart Lung Transplant. 2025 Aug;44(8):1251-1259. doi: 10.1016/j.healun.2025.03.027. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40187505.

6-Resumen del artículo original:

a) Justificación:

La tasa de utilización de pulmones de donantes sigue siendo globalmente baja, con una demanda que excede ampliamente la oferta. Es así, que en EE.UU. y sin grandes diferencias con el resto del mundo,

mientras las tasas de utilización de hígado y riñones se encuentran alrededor del 70 - 80%, la de pulmones es de menos del 25%.

Las razones más comunes para el descarte pulmonar son la disfunción pulmonar e hipoxemia del donante. Por lo que, por extrapolación de otros entornos clínicos como el Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto, se ha recomendado la ventilación protectora en la población de donantes fallecidos, con sólo un ensayo aleatorizado prospectivo a favor de la misma. Éste incluyó a 118 potenciales donantes de Europa, con buena función pulmonar ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ media de alrededor de 400 mmHg) y sin evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares, observándose que tras 6 horas de ventilación pulmonar protectora, con menor volumen corriente y mayor presión positiva al final de la espiración, mejoró significativamente la oxigenación del donante y consecuentemente la utilización pulmonar en comparación con la ventilación convencional. Sin embargo, se excluyeron la edad avanzada y el antecedente de tabaquismo en los potenciales donantes; en el primer grupo el test de apnea se realizó con presión positiva continua en la vía aérea y se utilizaron circuitos de aspiración cerrada, mientras que en el segundo el test de apnea se realizó con desconexión de la ventilación mecánica y se usó aspiración abierta; sumado a que el tiempo promedio de gestión de los donantes fue realmente bajo, todo lo cual podría contribuir a tales resultados.

De este modo, aún queda sin respuesta si la ventilación protectora en potenciales donantes que no presentan función pulmonar óptima y que requieren mayor tiempo de ventilación luego del diagnóstico de muerte

encefálica, es realmente beneficiosa para aumentar la tasa de utilización pulmonar. Y es en este sentido, que se realiza el siguiente trabajo.

b) Objetivo:

- Evaluar si la estrategia de ventilación protectora con pulmón abierto (*Open Lung Protective Ventilation*, OLPV) en donantes fallecidos bajo criterios neurológicos aumenta la utilización de pulmones para trasplante, en comparación con la ventilación mecánica convencional (*Conventional Ventilation*, CV).

c) Diseño:

Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, de grupos paralelos, controlado, multicéntrico (*Goal of Open Lung ventilation in Donors*, GOLD trial).

d) Lugar:

Realizado en una Organización de Procuración de Órganos (OPO) denominada “*Donor Network West*” (DNW), del norte de California y partes de Nevada, en Estados Unidos, que presta servicio a 175 hospitales, y con coordinación del *Vanderbilt University Medical Center*.

En Estados Unidos la donación de órganos se encuentra regulada a través de una red de procuración y trasplante de órganos, constituida por múltiples OPOs, que realizan la actividad en los hospitales del país.

e) Sujetos:

- Se incluyeron pacientes (≥ 13 años e índice de masa corporal < 40 kg/m²) con certificación de muerte bajo criterios neurológicos, autorización para la donación de órganos y PaO₂/FiO₂ entre 150 y

400 (medida por gasometría arterial inmediatamente luego de que la OPO tomara el control del proceso).

- Se excluyeron pacientes con inestabilidad hemodinámica por requerimiento de tres o más vasopresores a pesar de una reanimación con fluidos adecuada, presencia de neumomediastino o neumotórax no tratados, positividad del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, o viremia por virus de la hepatitis C. Otra exclusión, pero post aleatorización, fue la imposibilidad de completar el proceso de donación de órganos debido a restricciones judiciales, la revocación de la autorización para la donación, o el descubrimiento de condiciones médicas previas durante el tratamiento del donante (como una neoplasia maligna).
- Los criterios de inclusión y exclusión debían cumplirse dentro de las 6 horas posteriores a la primera evaluación de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Si un donante cumplía los criterios de inclusión, pero presentaba inestabilidad hemodinámica, se podía intentar optimizar su hemodinamia durante las 6 horas posteriores para cumplir con los criterios de inclusión. El centro coordinador del *Vanderbilt University Medical Center* gestionó y analizó los datos del ensayo. La autorización para la participación de los donantes en el estudio se obtuvo de los representantes legales de cada donante.

f) Intervención/Factor de riesgo:

Asignación aleatoria en dos grupos de tratamiento, con una estrategia ventilatoria OLPV (volumen tidal de 8 ml/kg de peso predicho y PEEP de

10 cm H₂O) o con una estrategia CV (volumen tidal de 10 ml/kg de peso predicho y PEEP de 5 cm H₂O). En la estrategia OLPV si se desarrollaban eventos de inestabilidad hemodinámica, era aceptable disminuir la PEEP a 8 cm H₂O. Las maniobras de reclutamiento (30 cm H₂O por 30 segundos) se realizaban estandarizadas cada 8 hs, adicionalmente a las que se realizaban luego de cada desconexión del respirador o procedimiento de broncoscopía. Si la presión plateau era mayor a 30 cm H₂O, se disminuía el volumen tidal hasta un mínimo de 6 ml/kg. Mientras que en la estrategia CV las maniobras de reclutamiento (30 cm H₂O por 30 segundos) sólo eran realizadas luego de cada desconexión del paciente del respirador o posterior a un procedimiento de broncoscopía. Eran aceptables maniobras adicionales solamente si existía hipoxemia o atelectasia constatada por radiología y hasta cada 8 horas. No se realizaban modificaciones en el seteo basados en la presión plateau.

En ambos grupos los pacientes eran ventilados en modo asistido controlado por volumen y se utilizaban circuitos cerrados de aspiración. La frecuencia respiratoria se titulaba a modo de mantener una PaCO₂ de entre 35-45 mmhg o un pH objetivo mayor o igual a 7,30, con un máximo de 35 respiraciones por minuto.

Se realizaban controles con gasometría arterial cada 12 hs, con un seteo del ventilador con volumen tidal de 10 ml/kg y PEEP de 5 cm H₂O. Al momento de ser evaluados para procuración, este seteo standard con FiO₂ de 100% era el utilizado.

g) Recogida de datos y análisis:

Los donantes pertenecían a 175 hospitales gestionados por la OPO DNW. Se estimó necesaria una muestra de 400 individuos (200 en cada grupo) para lograr una alta potencia de detección de diferencias significativas entre ambos grupos y minimizar el error estadístico. Lamentablemente, el cambio en protocolos de ventilación de donantes de la organización interrumpió el reclutamiento cuando se contaba con 174 casos, de los cuales 153 eran elegibles para el análisis final. Esto redujo sensiblemente la potencia del estudio para detectar la magnitud del efecto.

Los resultados en los receptores se evaluaron a partir de los datos registrados en la base de datos de UNOS por los tres centros de trasplantes más importantes que utilizan los órganos obtenidos por la DNW. Se incluyeron datos demográficos, características pre trasplante (incluida la puntuación de asignación pulmonar), datos clínicos perioperatorios, evaluación de la disfunción primaria del injerto y duración de la ventilación mecánica, la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria.

El análisis primario fue un análisis por intención de tratar modificado. Se planificaron análisis provisionales para evaluar la eficacia de la interrupción temprana en dos momentos, pero sólo pudo realizarse el primero antes de la interrupción del ensayo. Los parámetros de interrupción temprana se basaron en la diferencia de la utilización de pulmones mediante la regla de decisión del límite de O'Brien-Fleming (incluyendo interrupción por falta de eficacia). Pero se pudo realizar un solo análisis provisional antes de la interrupción del ensayo. Las

comparaciones entre grupos se realizaron empleando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (para variables continuas) y la prueba exacta de Fisher (para variables categóricas).

h) Principales medidas de resultados:

El resultado primario de eficacia fue la utilización de pulmones para trasplante. Mientras que los resultados secundarios de eficacia fueron: el cambio en la oxigenación del donante y de la compliance estática del sistema respiratorio desde la aleatorización hasta la obtención del órgano, los marcadores plasmáticos de lesión e inflamación pulmonar, la evaluación radiográfica del edema pulmonar (usando el RALE score) y la atelectasia. El resultado primario de seguridad del donante fue la utilización de órganos no pulmonares, la estabilidad hemodinámica y los eventos adversos graves.

i) Resultados:

De los 174 donantes aleatorizados, 21 fueron excluidos luego de la aleatorización debido a que el proceso de donación no fue completado. Así, se incluyeron 153 donantes en el análisis primario, 74 (48,4%) en el grupo OLPV y 79 (51,64%) en el grupo CV. El 23% de los donantes en el grupo OLPV y el 22% en el grupo CV tuvieron uno o ambos pulmones procurados para trasplante, con una $p=0,85$, indicando que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la utilización de los pulmones entre los dos grupos.

Respecto a las estrategias implementadas, la mediana de tiempo para alcanzar la OLPV fue de 24 minutos, y como era de esperar por la estrategia implementada la driving pressure fue significativamente menor

en el grupo de intervención ($p = 0,008$), del mismo modo las maniobras de reclutamiento diario fueron mayores en el grupo de intervención (mediana de 4,1 vs. 2,5, $p < 0,001$). No hubo diferencias entre grupos en el requerimiento de vasopresores.

El cambio en la PaO_2/FiO_2 desde la aleatorización hasta la adquisición no difirió según el tratamiento; el aumento mediano (cuartiles) en OLPV versus CV fue de 68 mmHg (18, 127) versus 74 mmHg (-27, 170), $p = 0,72$. La compliance estática mejoró en ambos grupos luego de la aleatorización sin diferencia significativa ($p = 0,67$), la escala radiográfica (RALE score) tampoco tuvo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,30$). No hubo diferencias significativas en ninguno de los biomarcadores medidos, en el subgrupo de donantes donde fueron determinados.

Del mismo modo, en los receptores de ambos grupos, tampoco se observaron diferencias respecto a disfunciones severas post-trasplante, duración de la ventilación mecánica, tiempos de estancia, o supervivencia al año.

j) Conclusiones:

El estudio demuestra que la estrategia de ventilación protectora con pulmón abierto (*Open Lung Protective Ventilation*, OLPV) en donantes fallecidos bajo criterios neurológicos fue segura pero no aumenta la utilización de pulmones para trasplante, en comparación con la ventilación mecánica convencional (*Conventional Ventilation*, CV).

k) Entidad financiadora de la investigación:

National Institutes of Health HL126176.

i) Declaración de conflictos de interés:

Lorraine Ware recibe honorarios por consultoría de Novartis, Akebia y Arrowhead, posee acciones de Virtuoso Surgical y recibe apoyo de investigación para su institución de Genentech y Bluejay Diagnostics. Jasleen Kukreja recibe honorarios por inscripción de pacientes de OCS Transmedics, Paragonix y Lungguard.

m) Email autores original:

lorraine.ware@vumc.org

7-Palabras clave:

ATELECTASIA; TRASPLANTE PULMONAR; UTILIZACIÓN PULMONAR; VENTILACIÓN MECÁNICA; DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

8-Comentario crítico:

a) Calidad metodológica:

El trabajo tiene como fortalezas metodológicas el diseño prospectivo, aleatorizado y con supervisión de un comité de seguridad, con clara diferenciación de las ramas de intervención, sumado a la estandarización en la medición de gases arteriales y el análisis de desenlaces secundarios clínicos, fisiológicos y de biomarcadores. También se realizó una adecuada evaluación de seguridad e inclusión de resultados en los receptores. Sin embargo, presentó como debilidades metodológicas el no haber alcanzado el tamaño muestral planificado (reduciendo considerablemente la potencia estadística), un desbalance basal en las poblaciones (mayor proporción de tabaquistas en uno de los grupos), la ausencia de cegamiento de los equipos

tratantes, pérdida de datos importantes en desenlaces secundarios, la evaluación pulmonar en condiciones estándar que pudo haber atenuado el efecto de la estrategia protectora. Todo esto se suma a una gran debilidad, constituida por la interrupción temprana del ensayo por cambios en protocolos locales. En resumen, el ensayo presenta un riesgo de sesgo global entre moderado y alto. Si bien aporta evidencia relevante, las limitaciones metodológicas obligan a interpretar los resultados con cautela.

b) Resultados:

El estudio estableció que la estrategia de ventilación protectora con pulmón abierto (*Open Lung Protective Ventilation*, OLPV) fue segura, pero no aumentó la utilización de pulmones para trasplante, en comparación con la ventilación mecánica convencional (*Conventional Ventilation*, CV) en donantes fallecidos bajo criterios neurológicos. Sin embargo, los mismos deberían interpretarse con cautela debido a las limitaciones mencionadas previamente, por lo que estudios posteriores salvando las limitaciones de este podrían encontrar diferencias a favor de la estrategia protectora.

c) Discusión:

La discusión del artículo expone de manera clara que la estrategia de ventilación protectora no mejoró la utilización ni la función pulmonar en los donantes, aportando posibles explicaciones y contrastando adecuadamente con estudios previos. Además, reconoce limitaciones relevantes como la finalización temprana del ensayo y la reducción del poder estadístico, al tiempo que resalta la ausencia de efectos adversos.

No obstante, la interpretación presenta limitaciones: se aborda de forma superficial la importancia clínica de la reducción de atelectasias, se omite un análisis más profundo de subgrupos potencialmente beneficiados y se ofrece una reflexión limitada sobre la aplicabilidad práctica de los hallazgos. Asimismo, las conclusiones resultan conservadoras y con propuestas poco desarrolladas para orientar investigaciones futuras.

d) Importancia de los resultados:

Los resultados fueron negativos para el objetivo principal, ya que la intervención de OLPV, no resultó en un aumento en la utilización del pulmón del donante para trasplante en comparación con la CV. Sin embargo, se requieren más estudios de investigación que aporten evidencia suficiente para poder recomendar o descartar la utilización de una u otra estrategia.

e) Nivel de evidencia:

El estudio tuvo un nivel de calidad alto según GRADE, pero los riesgos de sesgo e inconsistencias, plasmados en no haber alcanzado el tamaño muestral planificado, un desbalance basal en las poblaciones, la ausencia de cegamiento de los equipos tratantes, y la pérdida de datos importantes en desenlaces secundarios, hacen que el nivel de calidad a posteriori sea menor.

9-Respuesta a la pregunta:

La ventilación pulmonar abierta protectora fue segura, pero no aumentó el número de pulmones para trasplante en comparación con la ventilación mecánica convencional en donantes de órganos en muerte encefálica.

10-Bibliografía sugerida:

- Christie JD, Van Raemdonck D, Fisher AJ. Lung transplantation. N Engl J Med 2024;391:1822-36.
- Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. N Engl J Med 2013;369:428-37.
- Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2620-7.
- McElhinney DB, Khan JH, Babcock WD, Hall TS. Thoracic organ donor characteristics associated with successful lung procurement. Clin Transpl 2001;15:68-71.
- Rocchetti NS, Centeno P, Cyunel MJ, Farquharson C, Juri JC, Moreno MC, Poliszuk J, Santillán JE, Tarditti AA. Actualización de las recomendaciones para el tratamiento del donante cadavérico adulto y pediátrico luego de la muerte encefálica. Revisión narrativa. RATI. 2020;37(3)67-76.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. BMC Medicine. 2010;8:18.